

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Universitäts - Kinderklinik in Marburg

Direktor.: Prof.Dr.med.F.Linneweh

Zahl und Funktion der Thrombozyten bei
Neugeborenen unter besonderer Berücksichtigung des Thrombozytenfaktors 3

Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät der

Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Christa Fuchs

aus Göttingen

Marburg 1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 4.2.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof.Dr.med.H.Hensel

Referent : Prof.Dr.med.J.Oehme

Correferent: Prof.Dr.med.F.Hartmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u> : Die Bedeutung der Thrombozyten	1
II. <u>Eigene Untersuchungen</u>	3
A. Direkte Thrombozytenzählung	3
1. Methode	3
2. Ergebnisse	4
a) Reife Neugeborene	
b) Frühgeborene	
3. Diskussion der Ergebnisse	9
B. Thrombozytenfaktor 3 - Bestimmung	14
1. Methode	14
2. Ergebnisse	18
3. Diskussion der Ergebnisse	23
III. Zusammenfassung	26
IV. Literaturverzeichnis	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0020

I. Einleitung: Die Bedeutung der Thrombozyten

Blutstatus (5) und Gerinnungsverhältnisse (3) weisen bekanntlich Besonderheiten bei reifen Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen auf. In unseren Untersuchungen sollte geprüft werden, ob die Thrombozyten bei Neugeborenen sich in Zahl und Funktion von denen der Erwachsenen unterscheiden.

Thrombozyten sind 1,5 - 3 μ große, runde bis ovale Scheiben mit einem inneren Granulomer und einem äußeren Hyalomer.

Beim Anhaften der Thrombozyten an der **verletzten** Gefäßwand unterscheidet man Adhäsion und Agglomeration (19, 20). Die Adhäsion kommt durch das Klebrigwerden der Kittsubstanz der Gefäße zu - stande, während die Agglomeration durch die "visköse Metamorphose" der Thrombozyten (12) bedingt ist, einen stufenweisen Gestaltwandel der Thrombozyten, der schließlich zu ihrem Zerfall und zum Freiwerden der Thrombozytenfaktoren führt.

Die Schlüsselstellung der Thrombozyten im Blutgerinnungssystem ist immer wieder bestätigt worden. Sie sind zunächst entscheidend für die erste Blutstillung, indem sie einen Plättchen - thrombus bilden, der das Gefäß verschließt (20). Zugleich bildet dieser Plättchenthrampus einen Kondensationskern für die Blutgerinnung. Der Zerfall der Plättchen wird durch Thrombin eingeleitet. Eine geringe Menge Thrombin entsteht schon vor Beginn des Thrombozytenzerfalls aus Prothrombin, vermutlich mit Hilfe von Gewebsthrombokinase. Aus den zerfallenen Plättchen werden nun Faktoren frei, die in vielfacher Weise in das System der Blutgerinnung eingreifen. Unter diesen Faktoren ist der Thrombozytenfaktor 3 der wichtigste. Chemisch handelt es sich bei diesem Faktor um ein Lipoprotein, dessen aktive Komponente ein Colamin-Kephalin zu sein scheint (9). Er bewirkt zusammen mit den anti-hämophilen Globulinen A und B die Bildung der aktiven Blutthrombokinase. Nach Mammen, Thomas und Seegers (21) hat der Thrombozytenfaktor 3 indirekt durch Abspaltung von Convertin (Faktor VII aus dem Prothrombin eine beschleunigende Wirkung auf die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin.

Von den übrigen Thrombozytenfaktoren beschleunigt der Thrombozytenfaktor 1 die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (20,15, 19) und hat somit die gleiche Eigenschaft wie der Plasmafaktor V. Nach neueren Untersuchungen scheint er mit dem Plasmafaktor V identisch zu sein, der auf der Thrombozytenoberfläche adsorbiert ist (13).

Thrombozytenfaktor 2 beschleunigt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin (19,20).

Thrombozytenfaktor 4 hat eine heparinneutralisierende Wirkung (19,15). Schließlich soll das Serotonin, das eine Gefäßkontraktion und Abdichtung bewirkt, beim Zerfall der Thrombozyten entstehen und in diesen enthalten sein (20,19).

Auch haben die Thrombozyten einen Einfluß auf die Retraktion des Gerinnsels und die Fibrinolyse (20,35). Insgesamt haben die Thrombozyten die Eigenschaft, alle bislang bekannten Gerinnungsfaktoren an der Oberfläche zu adsorbieren und sie dahin zu bringen, wo sie gebraucht werden (20,15,12,19).

Die große Rolle der Thrombozyten im Ablauf der Blutgerinnung macht verständlich, daß Störungen, die durch Verminderung oder Funktionsuntüchtigkeit der Thrombozyten hervorgerufen werden, zu klinisch manifesten Symptomen führen können.

Gerade im Neugeborenenalter aber besteht eine erhöhte Neigung zu hämorrhagischen Diathesen. Bisher konnte die erhöhte Blutungsneigung Neugeborener nicht befriedigend aufgeklärt werden.

Über die Thrombozytenfaktoren in der Neugeborenenperiode liegen nur wenige Untersuchungen vor. Da der Thrombozytenfaktor 3 eine zentrale Stellung einnimmt, haben wir trotz erheblicher methodischer Schwierigkeiten diese Bestimmung in den Vordergrund unserer Arbeit gestellt.

II. Eigene Untersuchungen

Wir untersuchten die Thrombozyten von insgesamt 130 Neugeborenen (82 reifen Neugeborenen und 48 Frühgeborenen). Thrombozytenzählungen wurden bei 113 Kindern vorgenommen. Die Funktion der Thrombozyten wurde bei 17 Kindern geprüft.

A. Direkte Thrombozytenzählungen

1. Methode

Wir führten die Thrombozytenzählungen nach der von Feisly und Lüdin (11) angegebenen Phasenkontrastmethode durch. Die Blutentnahme erfolgte bei den Neu- und Frühgeborenen mit einer sterilen Lanzette aus der Ferse. Mit einer Leukopipette wurde Cocainlösung :

Cocain - hydrochlor	3,0 g
NaCl	0,2
Aqua dest.ad.	100,0

bis zur Marke 0,5 aufgezogen, dann Blut nachpipettiert, bis der Meniskus der Cocainlösung die Marke 1 erreichte und dann wieder Cocainlösung bis Marke 11. Dann wurde die gut durchgeschüttelte Pipette 15 Minuten zur Hämolyse gelagert. Danach wurde eine Neubauerkammer gefüllt und diese 20 Minuten in die feuchte Kammer gestellt. Anschließend wurden die Thrombozyten im Phasenkontrastmikroskop direkt ausgezählt.

Diese Methode ist relativ einfach und liefert infolge schonender Hämolyse gut erhaltene Thrombozyten, die sich klar im Phasenkontrastmikroskop darstellen.

Es hat sich gezeigt, daß die Methoden nach Fonio und Feisly - Lüdin in etwa die gleichen Ergebnisse liefern (26). Burmeister und Hansen (7) erprobten die Phasenkontrastmethode nach Feisly und Lüdin und fanden bei 250 Fünffachbestimmungen eine Fehlerbreite von 3,4%. Der Durchschnittswert dieser Methode liegt beim Erwachsenen zwischen 240 - 250 Thrombozyten/ mm^3 .

2. Ergebnisse

a) Reife Neugeborene

Die Thrombozyten wurden bei 70 gesunden reifen Neugeborenen innerhalb der ersten zehn Lebenstage gezählt : bei einer Gruppe von 12 Kindern täglich bis zur Entlassung (die meistens zwischen dem 8. und 10. Lebenstag erfolgte), bei den übrigen Kindern zweibis viermal innerhalb der ersten zehn Lebenstage. Insgesamt wurden 223 Zählungen vorgenommen.

Die Thrombozytenzählungen des 1. Lebenstages teilten wir in zwei Gruppen : a) Zählungen in den ersten 12 Lebensstunden, b) Zählungen von der 12. - 24. Lebensstunde. Bei 14 Neugeborenen zählten wir in beiden Zeitgruppen.

In weiteren 10 Fällen verglichen wir die Anzahl der Thrombozyten im Nabelschnurblut mit der im Kapillarblut post partum. Wir fanden bei reifen Neugeborenen am 1. Lebenstag durchschnittlich 215 000 Thrombozyten $\pm$ 44 000. Bis zum 5. Lebenstag fallen die Thrombozytenzahlen leicht ab : 204 000, steigen dann wieder an, um am 10. Lebenstag ein Niveau von 286 000 $\pm$ 40 000 zu erreichen.

Die Schwankungen der Thrombozytenzahlen sind in den ersten Lebenstagen größer als um den 10. Lebenstag. Das Verhalten der Thrombozyten in den ersten zehn Lebenstagen ist aus Tab. 1 zu ersehen und in Abb. I graphisch dargestellt.

In den ersten 12 Lebensstunden liegen die Thrombozytenzahlen etwas höher als in der zweiten Hälfte des ersten Lebenstages : durchschnittlich 202 000 zu 227 000 (dazu Tab. 2).

Tab. 3 zeigt 10 Fälle, bei denen die Thrombozyten im Nabelschnurblut und unmittelbar nach der Geburt im Kapillarblut gezählt wurden. Wenn sich hier auch keine Regelmäßigkeit feststellen läßt, so liegen die Thrombozytenzahlen im Nabelschnurblut eher etwas niedriger als im Kapillarblut des Neugeborenen.

b) Frühgeborene

Bei 40 gesunden normalen Frühgeborenen wurden die Thrombozyten mehrfach innerhalb der ersten 10 Lebenstage gezählt : insgesamt 217 Zählungen. Die Geburtsgewichte dieser Kinder lagen zwischen 1 000 und 2 400 g.

Tabelle 1 : Thrombozyten bei reifen Neugeborenen
in den ersten zehn Lebenstagen

Tag	M	σ	σ_n	n
1.-12. ^h	227 000	$\pm$ 40 220	$\pm$ 8 384	23
12.-24. ^h	202 000	$\pm$ 46 824	$\pm$ 10 493	20
1.Tag	215 000	$\pm$ 43 640	$\pm$ 6 652	43
2."	198 000	$\pm$ 46 430	$\pm$ 10 382	20
3."	197 000	$\pm$ 34 240	$\pm$ 7 657	20
4."	203 000	$\pm$ 46 450	$\pm$ 10 387	20
5."	204 000	$\pm$ 46 200	$\pm$ 10 331	20
6."	218 000	$\pm$ 43 160	$\pm$ 9 651	20
7."	238 000	$\pm$ 48 430	$\pm$ 10 830	20
8."	254 000	$\pm$ 53 520	$\pm$ 11 968	20
9."	285 000	$\pm$ 35 860	$\pm$ 8 019	20
10."	286 000	$\pm$ 40 440	$\pm$ 9 043	20

M = Mittelwert

σ = mittlere Streuung

σ_n = mittlerer Fehler des Mittelwertes

n = Zahl der Zählungen

Tabelle 2 : Zahl der Thrombozyten (mm^3) in den ersten
24 Lebensstunden

Name	0 - 12 ^h	13 - 24 ^h	Differenz
Ei.	167 000	111 000	-56 000
Pa.	202 000	163 000	-39 000
Bl.	215 000	208 000	- 7 000
Sm.	200 000	190 000	-10 000
En.	239 000	199 000	-40 000
Da.	248 000	199 000	-49 000
Ki.	252 000	250 000	- 2 000
Le.	199 000	197 000	- 2 000
He.	180 000	196 000	+16 000
Me.	180 000	164 000	-16 000
Fl.	192 000	141 000	-51 000
Ri.	319 000	297 000	-22 000
Hi.	204 000	252 000	+48 000
Vo.	196 000	209 000	+13 000

Tabelle 3 : Zahl der Thrombozyten im Nabelschnurblut
und im Kapillarblut

Name	Nabelschnurblut	Kapillarblut	Differenz
Ei.	215 000	167 000	- 48 000
Pa.	174 000	202 000	+ 28 000
Bl.	173 000	215 000	+ 42 000
En.	258 000	239 000	- 19 000
Da.	171 000	248 000	+ 77 000
He.	199 000	180 000	- 19 000
Me.	158 000	180 000	+ 22 000
Re.	221 000	319 000	+ 98 000
Vo.	220 000	196 000	- 24 000
Fl.	170 000	192 000	+ 22 000

Tabelle 4 : Thrombozyten bei Frühgeborenen in den
ersten zehn Lebenstagen

Tag	M	σ	σ_M	n
1.Tag	198 000	$\pm$ 54 920	$\pm$ 9 864	31
2. "	187 000	$\pm$ 50 980	$\pm$ 11 124	21
3. "	185 000	$\pm$ 56 570	$\pm$ 12 522	20
4. "	195 000	$\pm$ 51 830	$\pm$ 11 309	21
5. "	179 000	$\pm$ 66 760	$\pm$ 14 235	22
6. "	210 000	$\pm$ 59 700	$\pm$ 12 729	22
7. "	199 000	$\pm$ 42 920	$\pm$ 9 597	20
8. "	217 000	$\pm$ 75 020	$\pm$ 16 775	20
9. "	239 000	$\pm$ 73 670	$\pm$ 16 474	20
10."	237 000	$\pm$ 74 260	$\pm$ 16 606	20

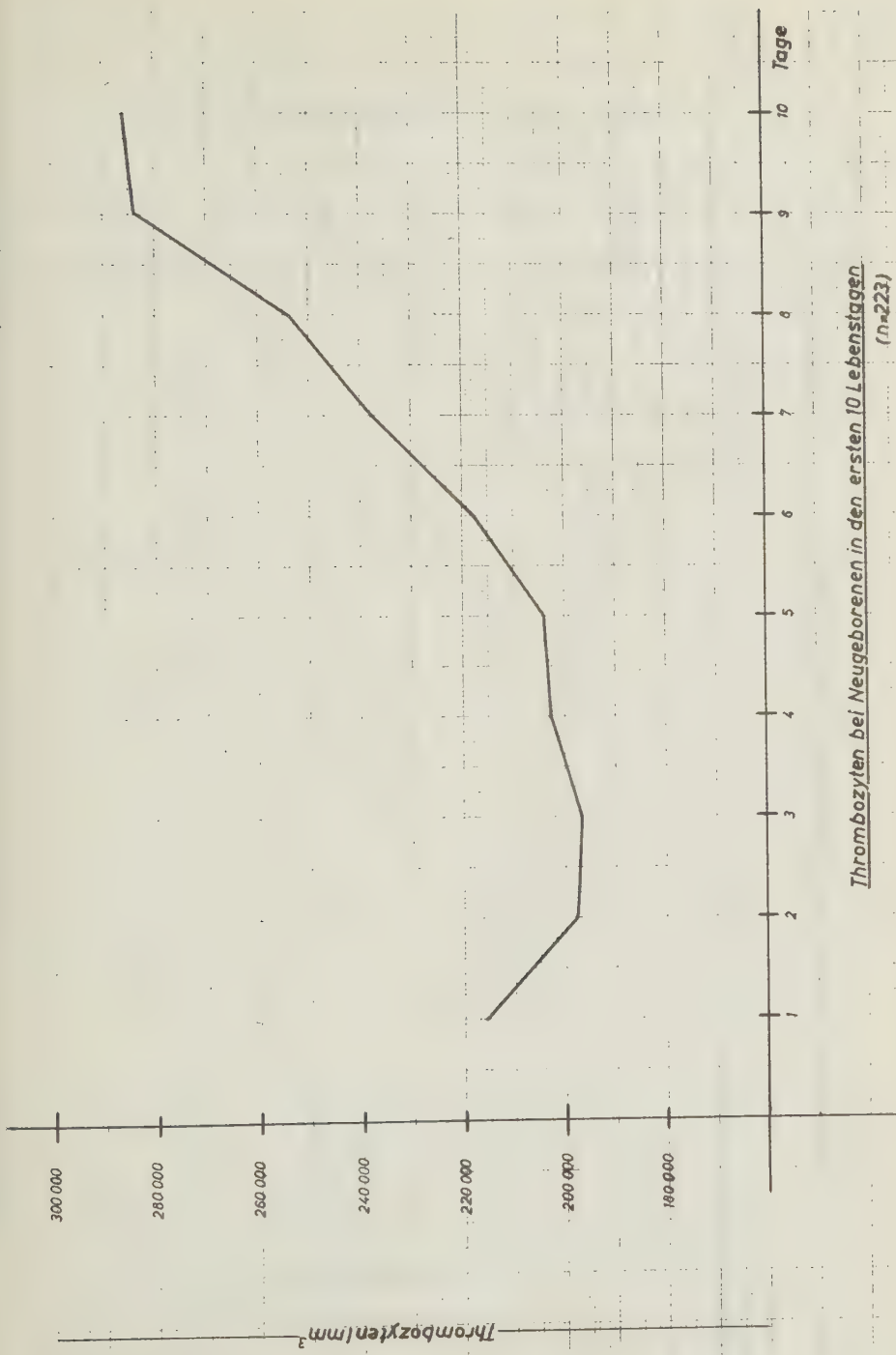
M = Mittelwert

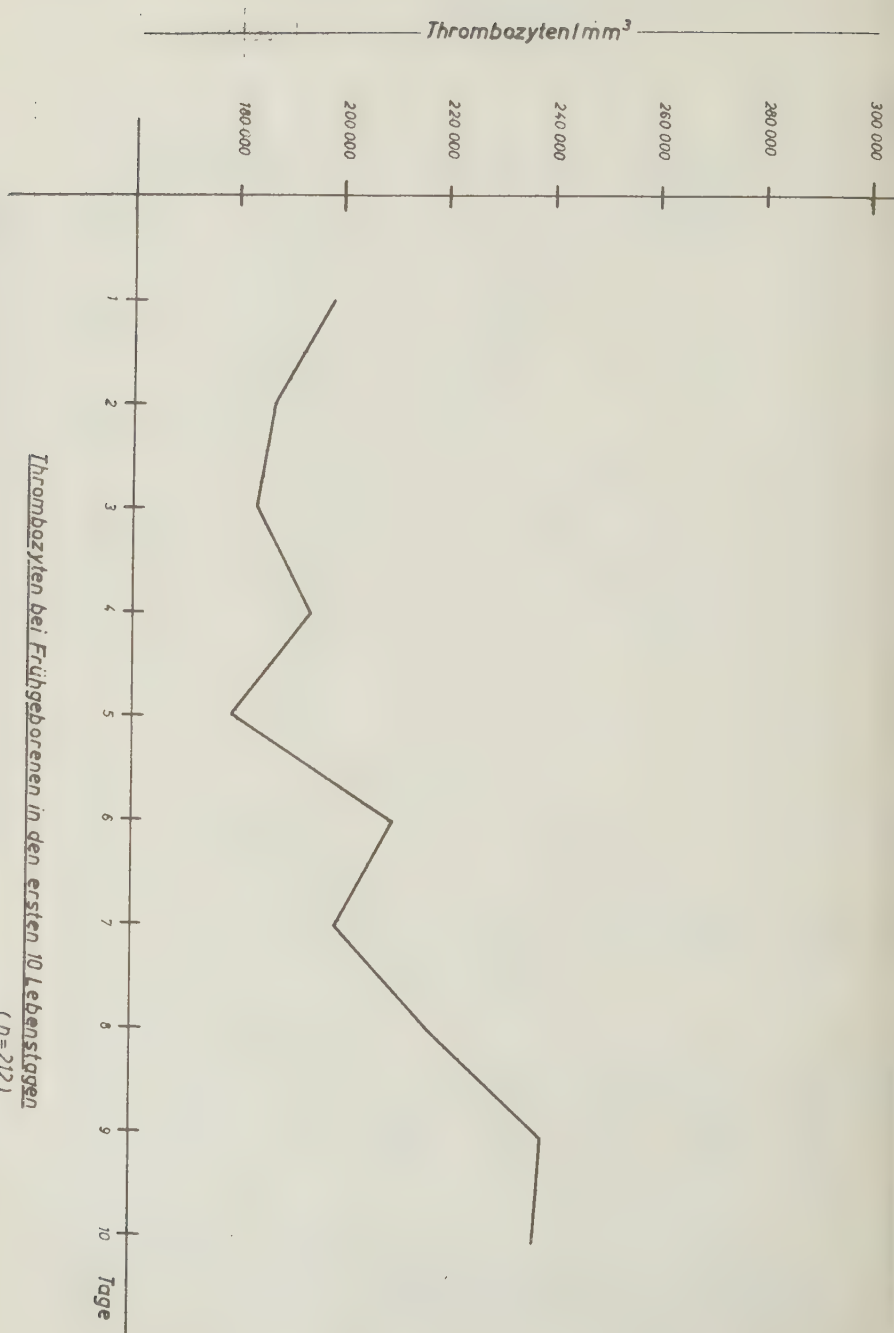
σ = mittlere Streuung

σ_M = mittlerer Fehler des Mittelwertes

n = Zahl der Zählungen

Thrombozyten bei Neugeborenen in den ersten 10 Lebenstagen
(n=223)

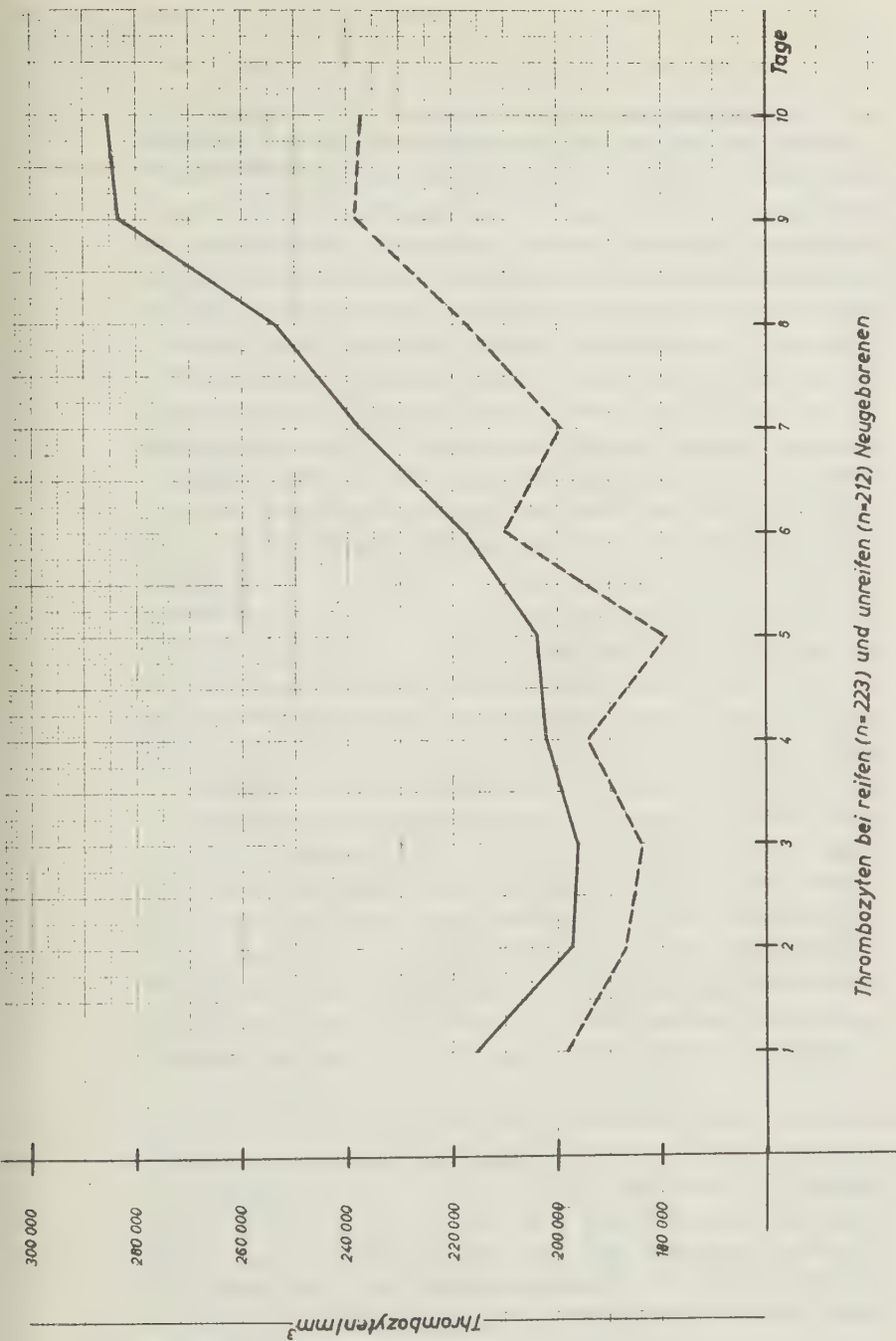




Thrombozyten bei Frühgeborenen in den ersten 10 Lebens Tagen
(n=212)

Thrombozyten bei reifen ($n=223$) und unreifen ($n=212$) Neugeborenen

in den ersten 10 Lebenstagen



Bei den Frühgeborenen ist die Schwankungsbreite der Thrombozytenzahlen in den ersten 10 Lebenstagen viel größer als beim reifen Neugeborenen. Bei einigen Frühgeborenen fallen die Thrombozytenzahlen in der 1. Lebenswoche stark ab, sogar bis auf pathologische Werte; bei anderen bleiben sie konstant oder steigen leicht an. Der Kurvenverlauf ist daher auch sehr unregelmäßig. Doch zeigt sich auch bei Frühgeborenen ein Anstieg am Anfang der 2. Lebenswoche, der jedoch nicht das Niveau der reifen Neugeborenen erreicht. Am 10. Lebenstag sind durchschnittlich 237 000 $\pm$ 74 260 Thrombozyten vorhanden. Tab. 4 veranschaulicht das Verhalten der Thrombozyten bei Frühgeborenen in den ersten 10 Lebenstagen, graphisch dargestellt in Abb. II. In Abb. III. wird das Verhalten der Thrombozyten von reifen Neugeborenen und Frühgeborenen gegenübergestellt.

3. Diskussion der Ergebnisse

Über die Zahl der Thrombozyten bei Neu- und Frühgeborenen wird von vielen Autoren berichtet. Die einzelnen Werte sind nicht immer direkt vergleichbar, da verschiedene Methoden angewandt wurden.

Cadet (8) zählte in den ersten Lebenstagen bei Neugeborenen 171 000 und am 8. und 9. Lebenstag 350 000 Thrombozyten. Slawik (30) gibt in den ersten Lebenstagen durchschnittlich 250 000 Thrombozyten und in der zweiten Lebenswoche einen Anstieg auf Werte von 300 - 400 000 an. Er spricht von einer physiologischen Thrombozytose des Säuglings. Von Farnos (10), die nach der Fonioschen Zählmethode arbeitete, errechnete bei Neugeborenen nach der Geburt durchschnittlich 100 - 200 000 und am Ende der ersten Lebenswoche 170 - 270 000 Thrombozyten.

Die Angaben von Cadet, Slawik und von Farnos sind zahlenmäßig nicht einheitlich und stimmen auch mit unseren Ergebnissen nicht ganz überein; gemeinsam beobachteten sie den Anstieg der Thrombozytenzahlen in der zweiten Lebenswoche, wie wir es auch in unseren Ergebnissen bestätigt finden. Wollstein und Kreidel (38) gaben für die Zeit nach der Geburt etwa die Hälfte der Erwachsenenwerte an und am Ende der ersten Lebenswoche einen Anstieg auf Normalwerte.

Sándford (29) fand in den ersten Lebenstagen durchschnittlich 250 000 und am 10.Tag 350 000 Thrombozyten (Durchschnitt bei Erwachsenen nach seiner Methode 300 - 400 000).

Nach unseren Untersuchungen (Direktzählung) liegen die Thrombozytenzahlen in den ersten Tagen nicht so niedrig wie von Wollstein, Kreidel und Sandford angegeben, sondern noch an der unteren Grenze des Normbereichs. Arneths Werte (2) liegen in der ersten Hälfte der ersten Lebenswoche sogar bei 250 000 und parallel zu unseren Resultaten um den 6.Tag bei 228 000, in der zweiten Lebenswoche bei 298 000 mm^3 .

Merrit und Davidson (25) fanden am ersten Lebenstag durchschnittlich 227 000 Thrombozyten gegenüber unserem Wert von 215 000. Nach ihren Angaben steigen die Thrombozytenzahlen in der zweiten Lebenswoche nicht ganz so stark an. Der Durchschnitt beträgt hier 242 000, unser Durchschnittswert lag am 10. Lebenstag bei 286 000.

Aufschlußreich sind die Untersuchungen von Beis (4), der bei einer Gruppe von 11 Neugeborenen täglich in den ersten Lebenstagen und bei einer zweiten Gruppe von 70 Neugeborenen 70 Zählungen innerhalb der ersten 7 Lebenstage durchführte. Er arbeitete wie wir nach der Phasenkontrastmethode von Feisly und Lüdin, nur daß er statt einer Cocain - eine Novocainlösung verwandte. Bei der ersten Gruppe fand er am ersten Lebenstag einen Durchschnittswert von 204 000 Thrombozyten, bei der zweiten Gruppe lag der Durchschnitt am ersten Lebenstag bei 166 000. Diese Differenz ist vermutlich auf die große Schwankungsbreite in den ersten Lebenstagen zurückzuführen und zum anderen auf die verschiedene Anzahl der Zählungen. Sein Durchschnittswert war am 7. Lebenstag auf 262 000 angestiegen, unser Durchschnittswert lag an diesem Tage bei 238 000.

Obwohl hier nach der gleichen Methode gearbeitet wurde, bestehen geringe Differenzen zu unseren Ergebnissen. Die Ursache dafür ist wohl in der verschiedenen Anzahl der Zählungen zu suchen, da die Thrombozytenzahlen in den ersten Lebenstagen sehr unterschiedlich sind und die Zählmethoden immer etwas voneinander abweichen. In Tab. 5 sind die wichtigsten Angaben verschiedener Autoren über die Thrombozytenzahlen im Neugeborenenalter nebeneinandergestellt.

Tabelle 5 : Thrombozytenzahl bei Neugeborenen

Name d.	Merritt u.					Unsere	
Autors	Cadet	Slawik	v.Farnos	Arneth	Davidson	Beis	Ergebnisse

Zahl d.							
Thr.am 1.			100-				166000-
Lebenstag	171 000	250 000	200 000	250 000	227 000	204 000	215 000

Zahl d.							
Thr.i.d.							
2.Lebens-		300-	170-			262 000	
woche	350 000	400 000	270 000	298 000	242 000	(am 7.Le- benstag)	286 000

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Thrombozytenzahlen reifer Neugeborener in den ersten Tagen nach der Geburt im unteren Normbereich liegen, um dann in der zweiten Lebenswoche auf Normalwerte und darüber hinaus anzusteigen. Möglicherweise tritt durch die erhöhte Anforderung an die Erythropoese während des intrauterinen Lebens die Thrombopoese etwas in den Hintergrund; aus diesem Grunde liegen die Thrombozytenzahlen bei der Geburt etwas niedriger als später.

Wir machten die Beobachtung, daß die Thrombozyten im Nabelschnurblut etwas niedriger liegen als im Kapillarblut des Neugeborenen. Das gleiche wurde von Runge, Hartert und Eicher (28) beschrieben, die die Thrombozyten mit der Phasenkontrastmethode im Nabelschnurblut und im Kapillarblut des Kindes zählten. Allerdings ist hier der Unterschied sehr gering, er liegt im Rahmen der Fehlerbreite der Methode und dürfte ohne größere Bedeutung sein.

Etwas anders als beim reifen Neugeborenen verhalten sich die Thrombozytenzahlen in den ersten Lebenstagen bei Frühgeborenen. Nach Slawik (30) liegen die Thrombozyten beim Frühgeborenen niedriger als beim reifen Neugeborenen und steigen auch am Ende der ersten Lebenswoche nicht so stark an. Dies entspricht ganz unseren Resultaten.

Mc Lean und Caffey (24) fanden beim Frühgeborenen einen Durchschnittswert von 246 000 Thrombozyten zwischen der 2. und 10. Lebenswoche. Wir errechneten 237 000 für den 10. Lebenstag.

Die Zählungen, die Beis (4) bei Frühgeborenen durchführte, erstreckten sich ebenfalls auf einen größeren Zeitraum und sind nicht direkt mit unseren zu vergleichen. Immerhin fand er bei Frühgeborenen vom 2. bis zum 61. Lebenstag einen Durchschnitt von 250 000 Thrombozyten und eine große Variationsbreite von 142 000 bis 439 000.

Die wenigen Angaben, die über die Thrombozytenzahlen bei Frühgeborenen vorliegen, sind also ziemlich einheitlich in ihren Werten. Die große Schwankungsbreite der Zahlen bei Frühgeborenen wird allgemein bestätigt.

Abschließend ergibt sich : Die Thrombozytenzahlen liegen bei Frühgeborenen nach der Geburt niedriger als bei reifen Neugeborenen mit einer großen individuellen Streubreite. Sie steigen bis zur 2. Lebenswoche auf Normalwerte und liegen auch dann in ihrem Durchschnittswert nicht so hoch wie zum gleichen Zeitpunkt bei reifen Neugeborenen. Die Differenz der Werte zwischen Frühgeborenen und reifen Neugeborenen beträgt nach unseren Untersuchungen am ersten Lebenstag 17 000, am 5. Lebenstag 25 000 und am 10. Lebenstag 49 000 Thrombozyten.

Bei vielen Frühgeborenen macht sich eine leichte Tendenz zur quantitativen Insuffizienz des Megakaryozytenapparates bemerkbar, während man bei anderen Frühgeborenen, deren Werte zwischen 300 - 400 000 liegen, fast von einer Thrombozytose sprechen kann. Die Unreife des Frühgeborenen zeigt sich in der großen Spannungsbreite der Normalwerte.

Eine Abhängigkeit der Thrombozytenzahlen vom Geburtsgewicht besteht bei Frühgeborenen anscheinend nicht. Tab. 6 zeigt das Verhältnis von Thrombozytenzahl und Geburtsgewicht bei Frühgeborenen am 1. Lebenstag. In zwei Fällen handelte es sich um Immature, d. h. um Kinder, deren Geburtsgewicht unter 1 250 g lag. In diesen zwei Fällen ergaben sich auffallend niedrige Thrombozytenzahlen. Eine Gesetzmäßigkeit läßt sich hieraus aber nicht ableiten, denn ähnlich niedrige Werte fanden sich vereinzelt auch bei Frühgeborenen mit erheblich höherem Geburtsgewicht,

Tabelle 6 : Verhältnis von Geburtsgewicht und Thrombozytenzahl
bei Frühgeborenen am 1. Lebenstag

Lfd.Nr.	Geburtsgewicht (g)	Thrombozytenzahl/mm ³
1	2 420	205 000
2	2 250	157 000
3	2 140	145 000
4	2 120	223 000
5	2 030	185 000
6	2 050	140 000
7	2 020	148 000
8	2 000	263 000
9	1 980	226 000
10	1 860	211 000
11	1 800	188 000
12	1 760	143 000
13	1 750	232 000
14	1 720	256 000
15	1 710	115 000
16	1 480	260 000
17	1 460	215 000
18	1 390	229 000
19	1 350	298 000
20	1 300	324 000
21	1 220	159 000
22	1 210	130 000

B. Thrombozytenfaktor 3 - Bestimmung

1.Methode

Der Thrombozytenfaktor 3 wird heute im wesentlichen nach zwei Methoden bestimmt :

- a) nach dem Thrombokinasetest (Biggs) mit seinen verschiedenen Modifikationen und
- b) nach dem Johnson - Test

Wir bestimmten den Plättchenfaktor 3 nach der Methode von Johnson (14), wobei die von Mammen, Yoshinari und Seegers (22) beschriebene Modifikation verwandt wurde. Im Prinzip wird bei dieser Methode gereinigtes Rinderprothrombin als Substrat in Gegenwart von Plättchencofaktor I (Faktor VIII) und Plättchenfaktor 3 in Thrombin umgewandelt. Das Prothrombin wird mit Accelerator - Globulin 1:2 verdünnt, damit die Menge an Accelerator - Globulin (Faktor V) konstant ist. Accelerator - Globulin beschleunigt in diesem Testsystem die Prothrombinumwandlung in Thrombin, hat selbst jedoch keinen Einfluß auf die Menge an Thrombin, die aus Prothrombin gebildet wird. Die Menge an Thrombin ist lediglich abhängig von der Menge an Plättchenfaktor 3 und an Plättchencofaktor I. Wird die Menge an Plättchencofaktor I konstant gehalten, so ist die Menge an Thrombin, die aus Prothrombin gebildet wird, allein von der Menge an Plättchenfaktor 3 abhängig. Thrombin wird in geringer Menge (10 Einheiten pro ml) dem Test zugesetzt, damit die anfängliche Prothrombinbewegung beschleunigt wird.

Die Plättchenfaktor 3 - Aktivität wurde unter Verwendung einer gewaschenen Thrombozytensuspension bestimmt. Diese Suspension wurde in Anlehnung an die von Schultze und Schwick (30) angegebene Methode wie folgt hergestellt :

10 ml Blut werden in silikonisierten Röhrchen aufgefangen und im Verhältnis 1 : 10 (ein Teil Na-Citrat + neun Teile Blut) mit 3,8%iger Natriumcitratlösung gemischt. Die Blutentnahme erfolgte bei Neu- und Frühgeborenen mit Polyvenylkatheter aus der Nabelvene, bei den Erwachsenen mit einer silikonisierten Kanüle aus einer Armvene. Das Citratblut wurde 20 Minuten bei 1 000 U zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abgehoben und erneut im silikonisierten Röhrchen 15 Minuten bei 3 000 U zentrifugiert. Die Thrombozyten sedimentieren dabei am Boden, das überstehende

Plasma wird abgegossen. Dann werden die Thrombozyten zweimal mit einer dem Volumen des Ausgangsplasmas entsprechenden Menge von 3,8%iger Natriumcitratlösung gewaschen, 10 Minuten bei 3 000 U zentrifugiert und jeweils mit einem silikonisierten Glasstab in der Waschflüssigkeit verteilt. Zum Schluß werden die Thrombozyten mit einer dem Ausgangsplasma gleichen Menge physiologischer NaCl - Lösung resuspendiert und bei -15°C eingefroren. Die Aufbereitung der Thrombozyten erfolgte in der Kühlzentrifuge bei 0°C .

Die Thrombozyten wurden im Ausgangsplasma gezählt. Die durch den Waschvorgang verlorenen Thrombozyten wurden nicht berücksichtigt, da ihre Zahl gering ist und der Verlust konstant sein dürfte.

Bei unseren Untersuchungen wurden folgende Materialien und Reagenzien verwendet :

- 1) Natriumcitratlösung : 3,8% Natriumcitrat wurde in 100 ml dest. Wasser gelöst, die Lösung ist 3,8%ig.
- 2) Silikonisierte Gläser : Die Gläser und Pipetten wurden mit Silikonöl (Fa. Wacker) silikonisiert, indem sie mit dem Silikonöl benetzt wurden, das dann in einem Trockenschrank bei 200°C eingebrannt wurde.
- 3) 0,9 % Natriumchloridlösung : 0,9 g NaCl auf 100 ml dest. Wasser.
- 4) Prothrombin † : Rinderprothrombin wurde nach der Methode von Seegers (31) aus Rinderplasma isoliert.
- 5) Plättchencofaktor I † : Plättchencofaktor I wurde nach der Methode von Seegers und Mitarbeitern (32) aus Rinderplasma isoliert.
- 6) Accelerator - Globulin : Als Quelle von Accelerator - Globulin wurde ein an BaSO_4 adsorbiertes Rinderserum verwandt. Rinderserum wurde mit 100 mg BaSO_4 /ml Serum dreimal adsorbiert, das Bariumsulfat jeweils durch Zentrifugation (10 Minuten 4 000 U/min) entfernt. Das so adsorbierte Serum ist, in kleinen Mengen eingefroren, längere Zeit in der Tiefkühltruhe haltbar. Für den Test wurden 0,2 ml Serum in 15 ml 0,9 % Kochsalzlösung gelöst.

7) Prothrombinaktivierungsmischung † Die Prothrombinaktivierungsmischung setzt sich aus einer Mischung von 0,4 ml 0,9% Kochsalzlösung, 1,0 ml Lungenthrombokinasen und 10,0 ml Acacialösung zusammen. Die Acacialösung dient zur Stabilisierung des Fibrinogens.

8) Thrombinreaktionsmischung † Die Thrombinreaktionsmischung setzt sich aus einer Mischung von 5,0 ml 0,9% Kochsalzlösung und 10,0 ml Acacialösung zusammen.

9) Thrombin : Als Thrombin wurde "Test - Thrombin" der Behring-Werke Marburg verwandt, 60 INH-Einheiten wurden in 0,6 ml dest. Wasser gelöst.

10) Fibrinogen : Es wurde "Rinderfibrinogen"^R der Behring-Werke Marburg benutzt, wobei 20 mg Trockensubstanz in 7 ml 0,9% Kochsalzlösung gelöst wurden.

11) Calciumchloridlösung : Die Calciumchloridlösung ist 1/20 molar.

12) Prothrombinbestimmung : Prothrombin wurde nach der Methode von Ware und Seegers (36) bestimmt. Das aus Rinderplasma isolierte Prothrombin wurde auf 6 000 Iowa Einheiten/ml mit 0,9% Kochsalzlösung verdünnt und dann 1:2 mit der Accelerator - Globulin - Kochsalzlösung, so daß die endgültige Menge an Prothrombin 3 000 Einheiten pro Milliliter beträgt.

13) Thrombinbestimmung : Thrombin wurde nach der Methode von Seegers und Smith (34) bestimmt, die Aktivität ebenfalls in Iowa Einheiten pro Milliliter angegeben.

Zur Durchführung des Testes werden folgende Reagentien in aufgeführter Reihenfolge gemischt :

1) 0,9% Kochsalzlösung	0,2 ml
2) Plättchencofaktor I Präparation	0,2 ml
3) Calciumchloridlösung m/20	0,1 ml
4) Thrombin (10 Einheiten/ml)	0,1 ml
5) Plättchenfaktor 3 (unbekannt)	0,2 ml
6) Prothrombin (3 000 E/ml)	0,4 ml

Nach Zugabe des Prothrombins wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt, die die Zeit der Inkubation mißt. Die Inkubationslösung wird bei 37°C in einem Wasserbad aufbewahrt.

+) Diese Reagentien wurden mir freundlicherweise von Herrn Dr. E. Mammen, Med. Univ. Klinik Marburg, überlassen.

Nach 30 und 60 Minuten Inkubation wird die Menge an Thrombin, die entstanden ist, nach der Methode von Seegers und Smith (34) bestimmt, indem zu 0,1 ml Fibrinogenlösung, die vorher in Fönio-gläsern bereitgestellt wird, 0,3 ml der Thrombinreaktionsmischung pipettiert wird und dann 0,1 ml der Inkubationsmischung, wobei nach Zugabe letzterer mittels einer zweiten Stoppuhr die Zeit gemessen wird, bis die ersten Fibrinflocken sich zeigen.

Laut Definition ist eine Iowa Einheit Thrombin die Menge an Thrombin, die 1 Milliliter Fibrinogenlösung bei 28°C in 15 Sekunden in Fibrin umwandelt. Ist nach Zugabe der Inkubationsmischung zu der Fibrinogen - Thrombinaktivierungsmischung die Gerinnungszeit zwischen 13 und 17 Sekunden, so kann die Abweichung von einer Einheit an einer von den Autoren angegebenen Tabelle abgelesen werden. Ist die Zeit kürzer als 13 Sekunden, so ist die Inkubationsmischung entsprechend mit 0,9% Kochsalzlösung zu verdünnen, so daß 13 - 17 Sekunden Gerinnungszeit erreicht werden.

Die entsprechenden Verdünnungen werden dann bei der Errechnung der Einheiten pro Milliliter in Rechnung gestellt. Die durch den Test bedingte Verdünnung ist fünffach, 1:4 durch Zugabe der Thrombinreaktionsmischung und 1:1,25 durch die Zugabe zur Fibrinogenlösung, so daß, wenn 15 Sekunden Gerinnungszeit erhalten werden, 5 Einheiten Thrombin im Milliliter Inkubationsgemisch enthalten sind.

Zum Schluß werden die erhaltenen Einheiten noch mit einem sogenannten "Fibrinogenkorrektionsfaktor" multipliziert, der täglich bei jeder Testung bestimmt wird. Dieser Faktor wird durch Testung eines Standardrinderplasmas erhalten, das 262 Einheiten Pro - thrombin pro Milliliter enthält. Werden mehr als 262 E/ml erhalten, so ist der Faktor kleiner als 1, und ist die Einheitenzahl kleiner als 262 E/ml, so ist er größer als 1. Durch diesen Korrektionsfaktor werden Schwankungen der einzelnen Fibrinogen - chargen und Schwankungen bei der Testung durch verschiedene Testpersonen erfaßt, so daß dadurch die erhaltenen Werte direkt von einem Tag zum anderen miteinander verglichen werden können, wie auch die Werte direkt zu denen anderer Laboratorien in

Beziehung gesetzt werden können, vorausgesetzt, daß die Laboratorien diesen Korrektionsfaktor benutzen.

Bei jeder Plättchenfaktor 3 - Bestimmung wird eine Kontrolle eingeschaltet, indem der Inkubationsmischung anstatt Plättchencofaktor I und Plättchenfaktor 3 0,2 ml Lungenthrombokinase zugesetzt werden. Das Volumen der Inkubationsmischung muß entsprechend mit 0,9 % Kochsalzlösung aufgefüllt werden. Diese Lungenthrombokinase wandelt über den Zeitraum der Testung alles Prothrombin in Thrombin um, so daß hierdurch eine Kontrolle der zugeführten Prothrombinmenge erreicht wird. Da 0,4 ml Prothrombin (3 000 E/ml) zugesetzt werden, müssen 1 000 Einheiten Thrombin erhalten werden, da das Prothrombin in der Inkubationsmischung dreifach verdünnt wird und aus einer Einheit Prothrombin eine Einheit Thrombin entsteht.

Für unsere Untersuchungen testeten wir verschiedene Thrombozytenkonzentrationen, die wir einmal in Gegenwart einer konstanten Menge Plättchencofaktor I testeten und zum anderen ohne diesen Zusatz, da auch Thrombozyten alleine eine gewisse Menge Prothrombin umzuwandeln vermögen.

2. Ergebnisse

Die Thrombozytenfunktion wurde bei 17 Neugeborenen, davon 5 Frühgeborenen, geprüft. Die zur Thrombozytenisolierung notwendige Blutmenge wurde meistens aus der Nabelvene entnommen. Wir führten aus diesem Grunde die Thrombozytenfaktor 3 - Bestimmung bei Kindern durch, bei denen eine Austauschtransfusion erforderlich war, so daß wir Blut aus der Nabelvene in ausreichender Menge gewinnen konnten. Von den 12 Neugeborenen wurden 5 Kinder wegen Unverträglichkeit im ABO - System, 2 Kinder wegen Unverträglichkeit im Rh - System und 3 Kinder wegen Hyperbilirubinämie unklarer Genese ausgetauscht. Bei 2 Kindern wurde das Blut unmittelbar nach der Geburt durch Punktion der Nabelvene gewonnen. Bei den 5 Frühgeborenen wurde das Blut ebenfalls bei Austauschtransfusionen aus der Nabelvene entnommen, eine Blut-

gruppenunverträglichkeit lag in diesen Fällen nicht vor.

Die relativ kleine Zahl der Untersuchungen ist dadurch bedingt, daß gereinigtes Prothrombin nur in begrenzten Mengen zur Verfügung stand, da dessen Herstellung kompliziert und mit großem Zeitaufwand verbunden ist. Eine Faktor 3 - Bestimmung erfordert im Durchschnitt mit allen Vorbereitungsarbeiten zwei Tage.

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus der besonderen Labilität des Plättchencofaktors I (nach Seegers identisch mit Faktor VIII), der durch Lagerung sehr schnell an Aktivität verliert.

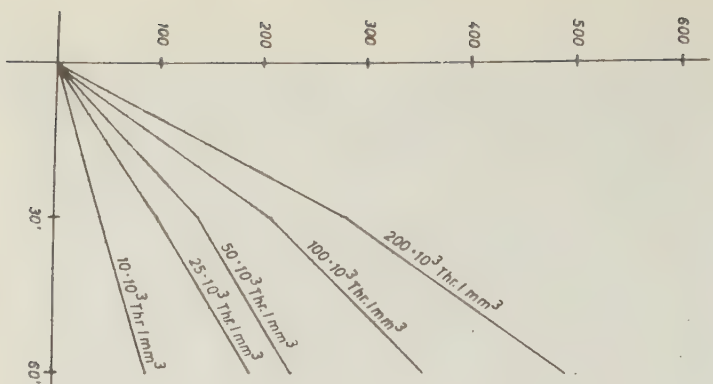
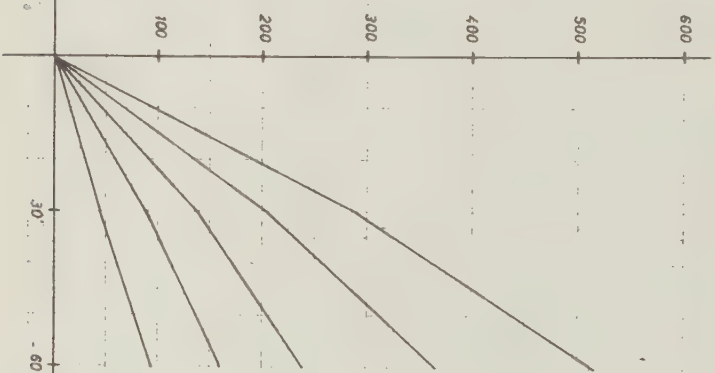
In der Mehrzahl der Untersuchungen zeigte sich die Aktivität des Plättchencofaktors I so gering, daß keine brauchbaren Ergebnisse zu erzielen waren. Wir fanden aber, daß die Thrombozyten im Testgemisch allein, also ohne Plättchencofaktor I - Zusatz, eine genügende Menge Prothrombin in Thrombin umwandeln.

Somit kann auch ohne Plättchencofaktor I - Zusatz im Testgemisch eine gute Aussage über die Aktivität der verschiedenen Thrombozytenfraktionen gewonnen werden. Zur Testung wurden aus den eingefrorenen Erwachsenen- und Neugeborenen Thrombozyten fünf verschiedene Verdünnungen hergestellt: 200 000, 100 000, 50 000, 25 000 und 10 000 Thrombozyten pro mm³ physiol. NaCl.

Die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität von 12 Neugeborenen verglichen mit Erwachsenen wird in Tab. 7 und Abb. IV gezeigt. Danach unterscheidet sich die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität des reifen Neugeborenen nicht von der des Erwachsenen, d.h. bei allen 12 Neugeborenen wurde eine normale Thrombozytenfunktion gefunden. Die einzelnen aus der Tabelle ersichtlichen Abweichungen liegen im Rahmen der Fehlerbreite der Methode. Die Aktivität des Thrombozytenfaktors 3 ist in der Tabelle in Thrombineinheiten angegeben.

Die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität bei 5 Frühgeborenen verglichen mit Erwachsenen zeigt Tab. 8 und Abb. IV. Hier zeigte sich in vier von fünf Fällen eine völlig normale Funktion des Thrombozytenfaktors 3. Nur bei einem Frühgeborenen war die Aktivität des Thrombozytenfaktors 3 deutlich vermindert. Es handelte sich um ein aus 2. Hinterhauptslage spontan-geborenes Frühgeborenes mit 2 100 g Geburtsgewicht. Es bestanden ausgedehnte Oedeme am

ganzen Körper und eine Cyanose, hauptsächlich in dem Gesicht und an den Extremitäten. Am 3. Tage entwickelte sich ein deutlicherer Ikterus, der Anlaß zur Austauschtransfusion gab. Eine serologische Inkompatibilität lag nicht vor.

ErwachsenenNeugeborenenFrühgeborenen

Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität bei Neugeborenen in Thrombineinheiten

Ird. Ge- Nr. schlecht	Geburtsge- wicht (g)	Länge (cm)	Austauschtrans- fusions wegen	Thrombozyten			Thrombozyten			Thrombozyten			wurden nicht ge- testet
				200x10 ³ /mm ³ 30'	100x10 ³ /mm ³ 60' 30'	50x10 ³ /mm ³ 60' 30'	25x10 ³ /mm ³ 60' 30'	10x10 ³ /mm ³ 60' 30'					
1	3800	53	Gesundes Kind	246	570	219	465	Diese	Konzentrationen				
2	4100	52	Gesundes Kind	325	450	150	330	120	230	80	150	46	86
3	2960	50	ABO-Unverträglichkeit	380	567	240	317	198	261	95	163	53	110
4	2750	49	Rh-Unverträglichkeit	390	520	187	238	113	176	98	170	50	87
5	3586	51	Hyperbilirubinämie	230	510	190	296	110	193	80	126	26	80
6	3700	52	ABO-Unverträglichkeit	284	457	154	321	126	187	101	132	39	80
7	3500	49	ABO-Unverträglichkeit	245	401	209	367	124	248	92	158	44	85
8	3740	51	Hyperbilirubinämie	268	550	192	352	119	206	73	126	45	110
9	3540	50	Hyperbilirubinämie	358	539	250	462	145	303	90	163	66	132
10	3770	53	ABO-Unverträglichkeit	270	420	202	356	150	300	91	204	33	66
11	3450	53	ABO-Unverträglichkeit	255	565	268	452	213	273	120	200	55	125
12	3100	51	Rh-Unverträglichkeit	234	613	201	430	149	275	95	199	45	91
Mittelwerte für Neugeborene :				290	514	205	365	142	241	92	163	46	96
Mittelwerte für Erwachsene :				279	487	213	376	140	226	96	194	45	86

Tabelle 8

Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität bei Frühgeborenen in Thrombineinheiten

Idd. Geschlecht Nr.	Geburts- gewicht(g)	Länge (cm)											
		200x10 ³ /mm ³ Thrombozyten	100x10 ³ /mm ³ Thrombozyten	50x10 ³ /mm ³ Thrombozyten	25x10 ³ /mm ³ Thrombozyten	10x10 ³ /mm ³ Thrombozyten							
1	1600	44	216	545	166	310	103	236	120	146	53	74	
2	2333	44	223	480	192	340	146	240	121	170	62	102	
3	2400	42	201	480	168	400	153	291	134	200	48	82	
4	1850	44	225	459	216	388	122	243	128	180	40	70	
5	2050	41	155	282	120	210	105	167	80	119	15	40	
Mittelwerte für Frühgeborene :		204	449	172		350	126	235	117	163	44	74	
Mittelwerte für Erwachsene :		279	487	213		376	140	226	96	194	45	86	

3. Diskussion der Ergebnisse

Über die Qualität der Thrombozyten bei Neu- und Frühgeborenen ist wenig bekannt, da es bisher an geeigneten Untersuchungs - methoden fehlte.

Arneth (2) beschäftigte sich mit dem qualitativen Plättchenbild in der Neugeborenenperiode. Er teilt die Thrombozyten in "rechtsstehende" rundliche und "linksstehende" ovale Plättchen ein; außerdem unterscheidet er drei verschiedene Granulomerstärken. Dabei werden die ovalen, insbesondere die reichlich granulierten, als die funktionell leistungsfähigsten Thrombozyten angesehen. Beim Erwachsenen sind seiner Meinung nach die runden Plättchen in der Mehrzahl, beim Neugeborenen hingegen besteht eine "Linksverschiebung" zugunsten der ovalen und stark granulierten Formen. Somit seien die Thrombozyten beim Neugeborenen in ihrer funktions-tüchtigsten Form vorhanden.

Leslie und Sandford (18) untersuchten die Thrombozyten bei 40 Neugeborenen im Alter von 1 bis 10 Tagen. Sie fanden, daß die Thrombozyten in den ersten Lebenstagen der Disintegration stärker widerstehen als später. Ihre Untersuchungen führten ebenso wie Arneths morphologische Studien zu dem Schluß, daß die Funktions-tüchtigkeit der Thrombozyten in der Neugeborenenperiode erhöht sei.

Da dabei ganz andere Thrombozyteneigenschaften erfaßt werden als durch unsere Untersuchungen, können ihre Resultate nicht direkt mit unseren verglichen werden. Wir fanden, daß die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität in der Neugeborenenperiode nicht vermindert ist; allerdings zeigten sich auch keine Anzeichen für eine vermehrte Aktivität dieses thromboplastischen Thrombozytenfaktors.

Mit der Entwicklung des Thrombokinasestestes von Siggs und Mac Farlane (6) war es unter anderem möglich, die Thrombozytenaktivität, die dem Thrombozytenfaktor 3 entspricht, zu testen. Beller und Mammen (3) untersuchten mit Hilfe dieses Testes die aus Nabelschnurvenenblut isolierten Thrombozyten von 7 reifen Neugeborenen. Sie fanden zwischen der Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität von gesunden Neugeborenen und der von normalen Erwachsenenenthrombozyten keinen Unterschied. Abweichend von diesen

Ergebnissen bestimmten Künzer und Ströder (17) in 9 von 10 Fällen eine Verminderung der Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität bei Neugeborenen. Sie arbeiteten nach einem modifizierten Thrombokinasetest; die Thrombozyten wurden ebenfalls aus Nabelschnurvenenblut isoliert. Thrombozyten aus den Venen Neugeborener untersuchten Aballi und Mitarb. (1) mit einer Modifikation des Thrombokinasetests. Bei 7 von 9 reifen Neugeborenen fanden sie die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität normal und in 2 Fällen leicht eingeschränkt. Unsere Direktbestimmungen des Thrombozytenfaktors 3 (nach Johnson) aus dem Venenblut Neugeborener stimmen mit den Ergebnissen von Beller und Maenen völlig überein.

Über die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität von Frühgeborenen fanden wir nur in der Arbeit von Aballi und Mitarb. eine Angabe. Sie verwandten zur Thrombozytenisolierung auch bei Frühgeborenen Venenblut. In 5 von 8 Fällen war die Aktivität vermindert und in 3 normal. Bei den 5 von uns untersuchten Frühgeborenen bestand in einem Fall eine verminderte Aktivität des Thrombozytenfaktors 3. Ob jedoch bei Frühgeborenen wirklich häufiger eine verminderte Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität besteht, müßte wohl durch eine größere Anzahl von Untersuchungen bewiesen werden.

Aufschlußreich ist der Vergleich mit den Untersuchungen von Koch und Schwick (16), die wie wir mit dem Johnson - Test arbeiteten. Sie testeten bei reifen Neugeborenen die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität der aus Nabelschnurvenenblut isolierten Thrombozyten. Bei 9 gesunden Kindern, die nach normaler Schwangerschaft geboren wurden, fanden sie die Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität gleich der von Erwachsenen, kamen also zu den gleichen Ergebnissen wie wir. "Frühgeborenenthrombozyten" wurden mit dem Johnson - Test bisher noch nicht untersucht, so daß wir keine direkten Vergleiche mit unseren Untersuchungen bei Frühgeborenen haben.

Die zum Teil recht unterschiedlichen Ergebnisse mögen in der Methode begründet liegen. Sicherlich spielt die Aufbereitung und Lagerung der Thrombozyten, die möglichst schonend erfolgen soll, eine Rolle. Zum anderen hat der Johnson - Test, den wir

benutzten, gegenüber dem Thrombokinasetest den Vorteil, daß nur gereinigte und standardisierte Reagenzien im Test verwendet werden. Der Thrombozytenfaktor 3 ist der einzige variable Faktor; die Abhängigkeit von der Konzentration der Plasmafaktoren entfällt. Das umzuwandelnde Prothrombin ist gereinigt und seine in Einheiten berechnete Ausgangskonzentration ist konstant. Dies alles bietet die Gewähr, daß die Ergebnisse nur von der Qualität der Thrombozyten abhängen.

Wir führten unsere Untersuchungen zum größten Teil bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie durch.

Bei Kindern mit morbus haemolyticus neonatorum werden bekanntlich nicht nur Anämien und Leukopenien gesehen, sondern auch Thrombozytopenien, nach einer Zusammenstellung von Oehme in 62 % aller Fälle. In allen unseren Fällen aber waren die Thrombozytenzahlen dem Alter entsprechend normal. Über qualitative Veränderungen der Thrombozyten bei Kindern mit "Erythroblastose" liegt nur die Angabe von Schäfer und Mitarb. vor, daß die Wirkung von Antikörpern auf Thrombozyten einen Mangel an Thrombozytenfaktor 3 hervorrufen kann. Da unsere Kinder aber keine verminderte Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität zeigten, ist anzunehmen, daß auch gesunde Neugeborene keine Insuffizienz ihres Thrombozytenapparates haben.

III. Zusammenfassung

Wir untersuchten Zahl und Funktion der Thrombozyten in der Neugeborenenperiode.

a) Zahl

Bei 113 gesunden Neugeborenen, davon 43 Frühgeborenen, prüften wir in den ersten 10 Lebenstagen die Thrombozytenzahlen. Die Zählung erfolgte nach der von Feisly und Lüdin angegebenen direkten Methode im Phasenkontrastmikroskop.

Ergebnis

Bei reifen Neugeborenen liegt die durchschnittliche Thrombozytenzahl bei 215 000 am ersten Lebenstag und steigt bis zum 10. Lebenstag auf $286\ 000/\text{mm}^3$ an.

Bei gesunden Frühgeborenen liegt das Niveau mit 198 000 am ersten Lebenstag und einem Anstieg auf $237\ 000/\text{mm}^3$ am 10. Lebenstag etwas niedriger. Die individuelle Schwankungsbreite ist bei Frühgeborenen größer. Der Anstieg vom ersten bis zum zehnten Lebenstag ist, verglichen mit reifen Neugeborenen, weniger steil.

b) Funktion

Für die Funktion der Thrombozyten kommt dem Thrombozytenfaktor 3 eine zentrale Bedeutung zu. Wir prüften die Aktivität des Thrombozytenfaktors 3 nach der Methode von Johnson in einer Modifikation nach Mammen, Yoshinari und Seegers. Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 12 reifen und 5 unreifen Neugeborenen durchgeführt und die Ergebnisse mit denen von Erwachsenen verglichen.

Ergebnis

Bei reifen Neugeborenen wurde eine völlig normale Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität gefunden.

Bei 1 von 5 Frühgeborenen zeigte sich eine verminderte Aktivität.

Insgesamt zeigen unsere Untersuchungen, daß Thrombozytenzahlen und Thrombozytenfaktor 3 - Aktivität reifer und unreifer Neugeborener sich nicht wesentlich von den Durchschnittswerten Erwachsener unterscheiden. Somit kommt der Zahl und wahrscheinlich auch den Funktionen der Thrombozyten normalerweise keine Bedeutung für die erhöhte Blutungsneigung Neugeborener zu.

IV. Literaturverzeichnis

1. Aballi, A.J., Bonus, V., de Lauvrens, S., and Rosenzvaig, S.: Coagulation studies in the newborn period, Am.J.Dis.child. 94.589 - 600 (1954)
2. Arneth, J. : Über das normale qualitative Thrombozytenblutbild des Säuglings, Mschr.Kinderheilk.73;34 - 41 (1938)
3. Beller, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen (Barth, Leipzig 1957)
4. Beis, L.: The Novocain Method of Counting Thrombocytes in Premature Babies, in Newborns and in Young Children; Ann.paed.Basel 194,S.365 - 382 (1960)
5. Betke : Hämatologie der ersten Lebenszeit, in: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, N.F.9, 437 - 510 (1958)
6. Biggs, R. and Douglas, A.S.: The Thromboplastin Generation - Test, J.Clin.Path.6, 23 (1953)
7. Burmeister und Hansen : Zur direkten Bestimmung der Thrombozytenkonzentration des Blutes mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes, Klin.Wschr.33, 894 - 896 (1955)
8. Cadet, zit.nach Slawik
9. Eggstein, M. u. Gross, R.: Untersuchungen über den Thrombozytenfaktor 3. Verhandl.Dtsch.Ges.Inn.Med.66, Kongreß Wiesbaden, S.981 (1960)
10. Farnos, v.H.: Das Verhalten der Blutplättchen beim Neugeborenen und ganz jungen Säuglingen, Jahrbuch der Kinderheilkunde 112; 47 (1926)
11. Feisly und Lüdin: Rev.haematol.4, S.89 u.481 - 501 (1949)
12. Fonio und Schwender : Die Thrombozyten des menschlichen Blutes, Bern, H.Huber 1942 und in: Ergebnisse d.inn.Med.u.Kinderheilk., N.F.Bd.4, S.1 - 50
13. Hjort, P., Rapaport, S.J. und Owren, P.A.: Blood 10, 1139 (1955)
14. Johnson, S.A.: Activation of purified Prothrombin with hemophilic plasma. Am.J.clin.Path.23, 875 (1953)

15. Jürgens, J. und Beller, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.26-28 (1959)
16. Koch, F. und Schwick, G.: The Activity of Platelet Factors 1-4 in Umbilical Vein Blood, Biol. Neonat. 3; 302 - 310 (1962)
17. Künzer, W. und Ströder, J.: Gerinnungsstudien bei Kindern, VII. Mitteilung. Untersuchung zur Aktivität des thromboplastinbildenden Faktors aus Nabelschnurplättchen. Ann. Paediat. Basel 189; 193-197 (1955)
18. Leslie, F.J. and Sandford, H.W.: Substances involved in coagulation of blood of newborn, Amer. J. Dis. Child. 51; 590 (1936)
19. Lüscher, E.E.: Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten, Schweiz. med. Wochenschrift 86; 345 (1956)
20. Mammen, E.F.: Die Bedeutung der Thrombozyten für das Blutgerinnungssystem, Materia Medica Nordmark, S.85-95, Februar 1962
21. Mammen, E.F., Thomas, W.R. and Seegers, W.H.: Activation of purified Prothrombin to Autoprothrombin I or Autoprothrombin II (platelet cofactor II) or Autoprothrombin II - A, Thromb. Diath. haem. 5, 218 (1960)
22. Mammen, E.F., Yoshinari, M. and Seegers, W.H.: Platelet cofactors as plasma components of the intrinsic blood clotting mechanisms, Thromb. Diath. haem. 5, 38 (1960)
23. Mammen, E.F.: Die Plasmathrombokinasenbildung bei Säuglingen und Müttern, med. Diss. Gießen (1955)
24. Mc Lean and Caffey, J.P.: Blood platelet counts in infants and in young children, Amer. J. Dis. Child. 30; 810 (1925)
25. Merritt, K.K. and Davidson, T.: The blood during the first year of life, Am. J. Dis. Child. 46; 990 (1933)
26. Nachtigall, Ch.: Vergleichende Thrombozytenzählung, Ärzt. Wschr. 76-77 (1956)
27. Oehme, J.: Pathologie u. Klinik der Cytomegalie, G. Thieme, Leipzig (1957), S. 48
28. Runge, H.H.J., Hartert, J. und Eicher, M.: Vergleichende Untersuchungen der Blutgerinnung in mütterl. u. kindl. Blut bei noch pulsierender Nabelschnur, Gynaecologia 138, 337 (1954)

29. Sandford, H.W.: The blood in the premature and newborn infant, Brennemann's Practice of Pediatrics 3;15 (1948)
30. Slawik, E. : Studien über die physiologischen Verhältnisse des Blutes beim Neugeborenen mit besonderer Berücksichtigung der Blutplättchen, Ztrbl.f.Kinderheilk. 25; 212 (1920)
31. Schultze, H.E. und Schwick, G.: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen, Laboratoriumsblätter der Behringwerke, Heft 2, S.63 (1953)
32. Seegers, W.H. : The Purification of prothrombin, Rec.chem.Progress 13, 143 (1952)
33. Seegers, W.H., Mammen, E.F., Lee, J.M., Landaburu, R.H., Cho, M.H., Baker, W.J. and Shepard, R.S. : Further studies on the purification of platelet cofactor I. "Hemophilia and other hemorrhagic States", Univ. North Carolina Press, Edit. K.M. Brinkhouse, p.38 (1959)
34. Seegers, W.H. and Smith, H.P. : Factors which influence the activity of purified thrombin. Am.J. Physiol. 137; 348 (1942)
35. Waller, H.B., Löhr, G.W., Grigani, F. und Groß, R.: Thromb. Diath. haem. 3; 520 (1959)
36. Ware, A.G. and Seegers, W.H.: Two-stage procedure for the quantitative determination of prothrombin concentrations. Am.J. clin. Path. 12, 471 (1949)
37. Willi, H. : Die Blutungskrankheiten des Neugeborenen, Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk., N.F. Bd. 2, S. 467 u. S. 482-485 (1951)
38. Wollstein und Kreidel, zit. nach Brook, J.: Brook, M., Biolog. Daten für den Kinderarzt (Springer, Berlin 1959)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.J.Oehme für die Überlassung des Themas, seine zahlreichen Anregungen und die stets großzügige Förderung der Arbeit.

Herrn Dr.E.Mammen aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg danke ich für seine Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Durchführung der Thrombozytenfaktor 3 - Bestimmung.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 11.12.1937 in Göttingen geboren. Von 1944 - 1951 besuchte ich die Grundschule in Reinholterode (Eichsfeld) und von 1951 - 1955 die Oberschule in Heiligenstadt. Nach dem Abitur begann ich 1955 das Studium der Medizin an der Friedrich Schiller - Universität in Jena. Dort bestand ich 1956 das Vorphysikum und 1957 das Physikum. Anschließend studierte ich an der Medizinischen Akademie in Erfurt und von 1959 bis 1961 an der Philipps - Universität Marburg, wo ich am 27. November 1961 das Staatsexamen ablegte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

In Jena : Drehphal, Gersch, Hein, Müller, Scharf, Schwarz, Straubel,
Voß, Wartenberg, Zorn

In Erfurt : Baufeld, Elmerich, Güthert, Heidrig, Möbius, Otte,
Peiper, Schwarz, Sundermann, Usbeck

In Marburg: Berendes, Bock, Exner, Förster, Gross, Hamm, Hartmann,
Heite, Heuser, Huber, Jacob, Kalkhoff, Krönke, Kyrieleis,
Linneweh, Linzbach, du Mesnil, Meyer, Neubauer, Petry,
Oehme, Schmid, Schöllmerich, Schwaiger, Siegert,
Streicher, Villinger

